

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ТРАМАДОЛ**

**(TRAMADOL)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* tramadol;

1 капсула містить трамадолу гідрохлориду у перерахуванні на 100 % речовину 50 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, магнію стеарат;

желатинова капсула містить барвник діамантовий чорний PN (E 151).

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:* тверді желатинові капсули циліндричної форми, № 2. Корпус капсули і кришечка – зеленого кольору. Вміст капсули – порошок білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Аналгетики. Опіюїди. Код АТХ N02A X02.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Трамадол – центрально-активний опіюїдний аналгетик. Має змішаний механізм дії. Є неселективним чистим агоністом опіюїдних  $\mu$ -,  $d$ - і  $k$ -рецепторів з максимальною спорідненістю з  $\mu$ -рецепторами. Іншими механізмами, що беруть участь у забезпеченні анальгезивної дії трамадолу, є інгібування зворотного захоплення норадреналіну в нейронах і посилення серотонінергічної відповіді.

Трамадол чинить також протикашльову дію. На відміну від морфіну, анальгетичні дози трамадолу у широкому діапазоні не пригнічують дихання. Також слабше гальмується моторика травної системи. Вплив на серцево-судинну систему зазвичай слабкий. Активність трамадолу оцінюється у діапазоні від 1/10 до 1/6 активності морфіну.

*Фармакокінетика.*

Після застосування всередину у травній системі абсорбується понад 90 % трамадолу. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 4,8 години. Абсолютна

біодоступність - 68 %, незалежно від супутнього прийому їжі. Різниця між абсорбованим та неметаболізованим доступним трамадолом, ймовірно, пов'язана з низьким пресистемним метаболізмом. Пресистемний метаболізм після перорального прийому становить максимум 30%. Трамадол має високу спорідненість із тканинами ( $V_d$ ,  $\beta = 203 \pm 40$  л). Зв'язування з білками плазми крові - 20 %.

Після одноразового прийому пероральної дози 100 мг трамадолу у формі капсул або таблеток молодими здоровими добровольцями плазмові концентрації препарату можна було виявити вже через 15-45 хвилин з середнім значенням  $C_{max}$  від 280 до 208 мкг/л і  $T_{max}$  від 1,6 до 2 год.

Проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри, 0,1 % препарату та його похідної речовини О-дезметилу проникає у грудне молоко.

Період напіввиведення - 6 годин, незалежно від способу введення.

Відзначено збільшення періоду напіввиведення у пацієнтів віком від 75 років з коефіцієнтом приблизно 1,4.

Трамадол та його метаболіти виводяться нирками (25-35 %) у незміненому вигляді. Приблизно 7 % виводиться за допомогою гемодіалізу.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування помірного та сильного болю.

#### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до трамадолу гідрохлориду або до інших компонентів лікарського засобу;
- гостре отруєння алкоголем, психотропними, снодійними, знеболювальними (у тому числі опіоїдними) засобами;
- тяжка ниркова (кліренс креатиніну  $< 10$  мл/хв) або печінкова недостатність;
- період лікування інгібіторами моноаміноксидази (МАО) та наступні 14 днів після їх відміни;
- епілепсія, що не контролюється лікуванням;
- синдром відміни наркотиків.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Трамадол, капсули, не можна застосовувати разом із інгібіторами МАО. У пацієнтів, які отримували інгібітори МАО впродовж 14 днів до застосування опіоїдного петидину, спостерігалися реакції, що загрожують життю, які впливають на центральну нервову, дихальну

та серцево-судинну системи. Не можна виключити аналогічної взаємодії з інгібіторами MAO при застосуванні трамадолу.

Одночасне застосування Трамадолу і лікарських засобів, що пригнічують центральну нервову систему, включаючи алкоголь, може посилити їх дію на ЦНС.

При одночасному застосуванні опіоїдів із седативними лікарськими засобами, такими як бензодіазепіни або споріднені речовини, збільшується ризик седації, пригнічення дихання, коми та смерті через адитивний депресивний ефект на ЦНС. Тому дозу трамадолу та тривалість одночасного застосування потрібно зменшити.

Результати фармакокінетичних досліджень показали, що супутнє або попереднє застосування циметидину (інгібітору ферменту) навряд чи спричинить клінічно значущі взаємодії. Одночасне або попереднє застосування карбамазепіну (індуктора ферментів) може знижувати аналгетичний ефект і скоротити тривалість дії трамадолу.

Не рекомендується комбінація змішаних агоністів/антагоністів (наприклад, бупренорфіну, налбуфіну, пентазоцину) і трамадолу, оскільки при такому сполученні, теоретично, знеболювальний ефект чистого агоніста може бути ослабленим.

Трамадол може спричинити судоми і посилити ризик розвитку судом при одночасному застосуванні селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину, трициклічних антидепресантів, нейролептиків та інших лікарських засобів, що знижують судомний поріг (таких як бупропіон, міртазапін, тетрагідроканабінол).

При комбінованому застосуванні трамадолу з іншими серотонінергічними лікарськими засобами, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину, інгібіторами MAO (див. розділ «Протипоказання»), трициклічними антидепресантами та міртазапіном може виникнути серотоніновий синдром, потенційно небезпечний для життя стан (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Теоретично трамадол може взаємодіяти з норадреналіном, 5-HT-рецепторами чи літієм через їх конкурентний механізм дії, потенціюючи їхній антидепресантний ефект. Однак не було жодних повідомлень щодо такої взаємодії.

Слід з обережністю застосовувати трамадол з похідними кумарину (наприклад, варфарином), оскільки є повідомлення про збільшення МНВ (міжнародного нормалізованого відношення) з масивними кровотечами та екхімозів у деяких хворих.

Препарати, що інгібують CYP3A4, у тому числі кетоконазол та еритроміцин, можуть пригнічувати метаболізм трамадолу (N-деметилування) та, імовірно, також його активного O-деметильованого метаболіту. Клінічна значущість такої взаємодії не вивчена.

В деяких дослідженнях показано, що перед- або післяопераційне застосування ондансетрону (протиблювотного антагоніста 5HT<sub>3</sub>-рецепторів) збільшує потребу у трамадолі для хворих із післяопераційним болем.

Швидкість всмоктування може бути збільшена при застосуванні метоклопраміду або домперидону і знижена холестираміном.

## **Особливості застосування.**

Трамадол з обережністю застосовувати при опіоїдній залежності, черепно-мозковій травмі, шоці, при порушенні свідомості невідомого походження, порушеннях з боку дихального центру та функції дихання, підвищенні внутрішньочерепного тиску, схильності до судом.

З особливою обережністю трамадол застосовувати хворим, чутливим до опіатів.

Одночасне застосування трамадолу та седативних лікарських засобів, таких як бензодіазепіни або споріднені речовини, може призвести до седації, пригнічення дихання, коми та смерті. Через ці ризики одночасне призначення цих лікарських засобів пацієнту можливе, лише коли застосування альтернативних варіантів лікування не існує. Якщо прийнято рішення про одночасне призначення трамадолу з седативними лікарськими засобами, треба застосовувати найменшу ефективну дозу трамадолу, а тривалість супутнього застосування седативних засобів повинна бути найкоротшою.

Слід уважно стежити за ознаками та симптомами пригнічення дихання та седації у таких пацієнтів. У зв'язку з цим наполегливо рекомендується інформувати про ці симптоми пацієнтів та осіб, які за ними доглядають.

Для пацієнтів із пригніченням дихання або при сумісному застосуванні депресантів ЦНС, або якщо максимальна рекомендована добова доза значно перевищена, лікарський засіб слід призначати з обережністю, оскільки можливе виникнення пригнічення дихання. В рідкісних випадках повідомлялося про пригнічення дихання при застосуванні трамадолу в терапевтичних дозах.

Судоми були зареєстровані у пацієнтів, які отримували трамадол у рекомендованому дозуванні. Ризик збільшується при застосуванні дози, що перевищує рекомендовану максимальну добову дозу (400 мг). При сумісному застосуванні лікарських засобів, які знижують судомний поріг, трамадол збільшує ризик епілептичних нападів. Пацієнтам, хворим на епілепсію, або схильним до епілептичних нападів, Трамадол слід призначати тільки за життєвими показаннями.

### *Серотоніновий синдром*

Повідомлялося про серотоніновий синдром, потенційно небезпечний для життя стан, у пацієнтів, які отримували трамадол у комбінації з іншими серотонінергічними лікарськими засобами або лише трамадол (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції» і «Передозування»).

Якщо супутнє лікування іншими серотонінергічними лікарськими засобами є клінічно виправданим, рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом, особливо на початку лікування та під час збільшення дози.

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану, вегетативну нестабільність, нервово-м'язові порушення та шлунково-кишкові симптоми.

При підозрі на серотоніновий синдром слід розглянути можливість зменшення дози або припинення терапії залежно від тяжкості симптомів. Відміна серотонінергічних лікарських засобів зазвичай сприяє швидкому поліпшенню стану.

### *Порушення дихання, пов'язані зі сном*

Опіоїди можуть спричинити порушення дихання, пов'язані зі сном, включаючи центральне

апноє сну (ЦАС) та гіпоксемію, пов'язану зі сном. Вживання опіоїдів збільшує ризик ЦАС залежно від дози. Для пацієнтів, які мають ЦАС, потрібно врахувати зменшення загальної дози опіоїдів.

### *Наднирковозалозна недостатність.*

Опіоїдні анальгетики можуть іноді викликати оборотну недостатність надниркових залоз, що вимагає моніторингу та замісної терапії глюкокортикоїдами. Симптоми гострої або хронічної наднирковозалозної недостатності можуть включати сильний біль у животі, нудоту та блювоту, зниження тиску, сильну втому, зниження апетиту та втрату ваги.

### *Метаболізм CYP2D6*

Трамадол метаболізується ферментом печінки CYP2D6. Якщо у пацієнта є дефіцит або повністю відсутній цей фермент, адекватний знеболювальний ефект не може бути отриманий. До 7 % європеїдного населення може мати такий дефіцит. Однак, якщо пацієнт є ультрашвидким метаболізатором, існує ризик розвитку побічних ефектів опіоїдної токсичності навіть при звичайних дозах.

Загальні симптоми опіоїдної токсичності включають сплутаність свідомості, сонливість, поверхневе дихання, звужені зіниці, нудоту, блювоту, запори і відсутність апетиту. У важких випадках можуть виникати симптоми пригнічення кровообігу та дихання, які можуть бути небезпечними для життя і дуже рідко – смертельними. Оцінка поширеності ультрашвидких метаболізаторів у різних популяціях представлена нижче:

Населення	Поширеність, %
Африканське/ефіопське	29 %
Афроамериканське	3,4-6,5 %
Азіатське	1,2-2 %
Європеїдне	3,6-6,5 %
Грецьке	6,0 %
Угорське	1,9 %
Північноєвропейське	1-2 %

### *Післяопераційне застосування дітям*

У наукових публікаціях були повідомлення, що трамадол, який застосовували дітям після тонзилектомії та/або аденоїдектомії при обструктивному апноє сну, зрідка спричиняв загрозові для життя побічні явища. Необхідно проявляти надзвичайну обережність при застосуванні трамадолу дітям для післяопераційного знеболювання, і слід ретельно спостерігати за симптомами опіоїдної токсичності, включаючи пригнічення дихання.

### *Діти з порушеною функцією дихання*

Трамадол не рекомендується застосовувати дітям, у яких може бути порушена дихальна функція, включаючи випадки нервово-м'язових розладів, тяжких серцевих або респіраторних захворювань, інфекцій верхніх дихальних шляхів або легенів, множинних травм або великих операцій. Ці фактори можуть посилити симптоми опіоїдної токсичності.

Коли пацієнт більше не потребує терапії трамадалом, доцільно поступово зменшувати дозу,

щоб запобігти появі симптомів абстиненції.

Трамадол має низький потенціал залежності. Повідомлялося про поодинокі випадки залежності та зловживання. При тривалому застосуванні може розвинутися звикання, психічна і фізична залежність. При схильності пацієнта до зловживання або при виникненні залежності лікування трамадолом слід проводити тільки впродовж короткого періоду і під суворим наглядом лікаря.

Коли пацієнт більше не потребує терапії трамадолом, може бути доцільним поступове зменшення дози для запобігання симптомів відміни.

Трамадол не придатний для замісної терапії опіоїдозалежних пацієнтів. Незважаючи на те, що трамадол є опіоїдним агоністом, він не може пригнічувати симптоми відміни морфіну.

У ході лікування Трамадолом не слід вживати алкоголь.

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід його застосовувати.

Барвник діамантовий чорний PN може спричиняти алергічні реакції.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Дослідження на тваринах показали, що дуже високі дози трамадолу впливають на розвиток органів, ріст кісток та можуть бути летальними для новонароджених. Трамадол проходить через плацентарний бар'єр. Дані щодо безпеки застосування трамадолу у період вагітності відсутні, тому вагітним не можна застосовувати Трамадол.

Трамадол, що застосовується до або під час пологів, не впливає на скоротливість матки. Він може спричинити зміну частоти дихання новонароджених, зазвичай клінічно незначущу. Тривале застосування трамадолу у період вагітності може призвести до абстинентного синдрому у новонароджених.

#### Годування груддю

Приблизно 0,1 % дози, яку отримує жінка у період годування груддю, проникає у грудне молоко. В ранній післяпологовий період при застосуванні породіллею добової дози трамадолу (до 400 мг) кількість трамадолу, яку отримує немовля при грудному годуванні, у середньому відповідає приблизно 3 % від материнської дози. Тому Трамадол не рекомендується застосовувати у період лактації — в іншому разі грудне вигодовування слід припинити під час лікування трамадолом. Зазвичай після застосування одноразової дози трамадолу годування груддю переривати не обов'язково.

#### Репродуктивна функція

У постмаркетинговому періоді не спостерігалось впливу трамадолу на репродуктивну функцію. В дослідженнях на тваринах також не відзначено впливу трамадолу на фертильність.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Трамадол може спричиняти сонливість, запаморочення, навіть якщо приймати відповідно до інструкції. Ці ефекти можуть посилюватися під дією алкоголю та інших лікарських засобів, які впливають на ЦНС (депресанти або психотропні речовини), що може призвести до погіршення когнітивних функцій і, як наслідок, вплинути на здатність пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Тому в ході лікування препаратом слід утримуватися від подібної діяльності.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Дози і тривалість лікування встановлює лікар індивідуально з урахуванням інтенсивності больового синдрому.

*Дорослим і дітям віком від 14 років слід призначати всередину по 1-2 капсули (50-100 мг) кожні 4-6 годин.*

Максимальна добова доза – 8 капсул (400 мг).

Якщо після застосування разової дози трамадолу (50 мг) полегшення болю не настає впродовж 30-60 хвилин, можна призначити другу разову дозу (50 мг).

При сильному болю може знадобитися більш висока початкова доза Трамадолу (100 мг).

Залежно від інтенсивності болю, тривалість дії становить 4-8 годин. У ранньому післяопераційному періоді у разі необхідності для додаткового знеболення можуть потребуватися більш високі дози. Добова доза не має перевищувати дозу, яка зазвичай застосовується.

Для усунення болю зазвичай слід призначити найменшу ефективну дозу. Добову дозу (400 мг) трамадолу не слід перевищувати, за винятком існування специфічних клінічних обставин (наприклад біль при раку або тяжкий післяопераційний біль).

*Пацієнти літнього віку.* Пацієнтам літнього віку (до 75 років), які не мають клінічно вираженої печінкової або ниркової недостатності, коригування дози зазвичай не потрібно. У літніх пацієнтів віком від 75 років елімінація може подовжуватися. Тому, якщо потрібно, інтервал між введенням доз слід збільшувати залежно від показань у пацієнта.

*Печінкова та ниркова недостатність / діаліз.* У хворих із порушеннями функцій печінки та/або нирок легкого та помірного ступеня виведення трамадолу уповільнене. Таким хворим у разі необхідності слід збільшувати міждозовий інтервал відповідно до потреби хворого.

*Примітка.* Слід застосовувати тільки рекомендовані низькі дози препарату. При лікуванні хронічного болю Трамадол призначати відповідно до встановленого режиму.

Капсули ковтати цілими з достатньою кількістю рідини незалежно від прийому їжі.

*Тривалість лікування.* Не застосовувати Трамадол довше, ніж рекомендовано. Якщо залежно від характеру і тяжкості захворювання необхідне тривале знеболення трамадалом, слід регулярно і ретельно контролювати стан хворого (якщо потрібно, то з перервою терапії) для визначення необхідності подальшого лікування.

*Діти.*

Лікарський засіб протипоказаний дітям віком до 14 років.

### **Передозування.**

*Симптоми передозування* такі ж, як і після передозування інших опіоїдних аналгетиків: звуження зіниць, блювання, серцево-судинний колапс, седативний стан та порушення свідомості аж до розвитку коми, напади судом та пригнічення дихання, яке може призвести до зупинки дихання. Також повідомлялося про серотоніновий синдром.

*Лікування.* Слід вжити загальних заходів першої допомоги. Забезпечити прохідність дихальних шляхів (можлива аспірація), підтримати дихання і кровообіг. Антидотом при пригніченні дихання є налоксон. У дослідженнях на тваринах виявилось, що налоксон не впливає на судоми. У випадку появи судом потрібно внутрішньовенно ввести діазепам.

При передозуванні пероральних форм протягом 2 годин після прийому трамадолу рекомендується промивання шлунка і застосування активованого вугілля. На більш пізніх термінах очищення травної системи може бути корисно тільки в разі застосування дуже високих доз чи лікарських форм пролонгованої дії.

Незначна кількість трамадолу видаляється шляхом гемодіалізу або гемофільтрації, тому не є доцільним використання окремо тільки цих методів лікування при передозуванні Трамадолу.

### **Побічні реакції.**

Найчастішими побічними реакціями були нудота і запаморочення, що виникали у більш ніж 10 % пацієнтів.

Побічні реакції за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  і  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  і  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  і  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних).

*З боку крові та лімфатичної системи:* спостерігалися патологічні зміни крові при лікуванні трамадалом, але прямий причинно-наслідковий зв'язок не був підтверджений.

*З боку імунної системи:* рідко - реакції гіперчутливості / алергічні реакції (наприклад,



задишка, бронхоспазм, свистяче дихання, ангіоневротичний набряк) та анафілактичні реакції.

*З боку психіки:* рідко – порушення сну, делірій, тривожність, сплутаність свідомості, нічні кошмари, галюцинації. Побічні реакції з боку психіки після застосування трамадолу можуть відрізнятися за характером та інтенсивністю (це залежить від індивідуальних особливостей пацієнта та тривалості лікування). До таких реакцій належать: зміна настрою (зазвичай ейфорія, іноді – дисфорія), зміна активності (зазвичай зниження, іноді – підвищення), зміна когнітивних функцій і сприйняття (наприклад процес прийняття рішення, розлади сприйняття, у т. ч. гіперакузія). Тривале застосування трамадолу може призвести до виникнення залежності.

Абстинентні реакції. Симптоми після відміни подібні до тих, які трапляються при відміні інших опіоїдів. Ці симптоми включають збудження, тривожність, нервозність, безсоння, гіперкінезію, тремор і розлади з боку травної системи. Інші симптоми спостерігаються у рідкісних випадках після відміни трамадолу, включаючи панічні атаки, тяжкий стан тривожності, галюцинації, парестезії, шум у вухах, незвичні симптоми з боку центральної нервової системи (сплутаність свідомості, марення, деперсоналізація, дереалізація, параноя).

*З боку нервової системи:* дуже часто – запаморочення; часто – головний біль, сонливість; рідко – парестезії, тремор, мимовільне посмикування м'язів, порушення координації, синкопе, порушення мовлення, епілептиформні судоми. Епілептиформні напади виникають в основному після застосування високих доз трамадолу або при сумісному застосуванні лікарських засобів, що знижують судомний поріг або самі спричиняють судоми центрального генезу (наприклад, антидепресанти або антипсихотичні засоби); частота невідома – серотоніновий синдром.

*З боку органів зору:* рідко – міоз, затуманення зору, мідріаз.

*З боку серця:* нечасто – тахікардія, відчуття серцебиття (ці небажані ефекти можуть проявитися особливо при внутрішньовенному введенні та у фізично ослаблених пацієнтів); рідко – брадикардія.

*З боку судин:* нечасто – постуральна гіпотензія або серцево-судинний колапс (ці небажані ефекти можуть проявитися особливо при внутрішньовенному введенні та у фізично ослаблених пацієнтів).

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* рідко – пригнічення дихання, задишка. Повідомлялося про погіршення перебігу астми, однак причинно-наслідковий зв'язок не встановлений. Якщо рекомендовані дози значно перевищені, а також одночасно застосовуються інші депресанти центральної дії, можливе виникнення пригнічення дихання; частота невідома – гикавка.

*З боку травної системи:* дуже часто – нудота; часто – блювання, запор, сухість у роті; нечасто – діарея, шлунково-кишковий дискомфорт (відчуття важкості у шлунку, метеоризм), відрижка; частота невідома – позиви до блювання.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* часто – підвищена пітливість; нечасто – шкірні реакції (у тому числі висип, кропив'янка, свербіж,); частота невідома – еритема.

*З боку скелетно-м'язової системи:* рідко – рухова слабкість.

*З боку гепатобіліарної системи:* в кількох поодиноких випадках було відзначено підвищення рівня печінкових ферментів, що у часі збігалось з терапією трамаadolом.

*З боку сечовидільної системи:* рідко – розлади сечовипускання і затримка сечі, дизурія.

*З боку обміну речовин та харчування:* рідко – зміна апетиту, частота невідома – гіпоглікемія.

*Загальні порушення:* часто – підвищена втомлюваність; частота невідома – порушення смаку, слабкість, загальмованість, зниження швидкості реакцій, порушення менструального циклу.

*Дослідження:* рідко – підвищення артеріального тиску.

**Термін придатності.** 4 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 капсул у блістері. По 1 або 3 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Фармак».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.